

University of Groningen

Insulin-like growth factor system in glial cells

Chesik, Daniel

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2004

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Chesik, D. (2004). *Insulin-like growth factor system in glial cells*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

Samenvatting

Gliale cellen, die de meerderheid uitmaken van de cellen in het centraal zenuwstelsel (CZS), zijn essentieel voor de ontwikkeling, de ondersteuning, en de regeneratie. Naast hun traditionele rol als cellen die mechanische ondersteuning en afscherming bieden zijn ze verantwoordelijk voor verschillende vitale functies zoals het glycogeen en neurotransmitter metabolisme, het regelen van de ionen homeostase, vorming van de bloed-hersen-barrière, en herstel na beschadiging. Via cel-celinteracties met andere gliale cellen en neuronen maken zij integraal deel uit van de functionele elementen van het centraal zenuwstelsel die aan de basis liggen van het normaal functioneren van de hersenen. In het zieke CZS, zoals bij multiple sclerose, zijn verschillende functies verstoord. In het verloop van de ziekte ontstaan er lesies die gekenmerkt zijn door demyelinisatie, waardoor de informatieoverdracht tussen neuronen verstoord geraakt. De lesies ontstaan door invasie in het CZS van immuuncellen, waardoor oligodendrocyten, myeline en axonen beschadigd raken, en waarbij astrocyten en microglia geactiveerd worden. In deze toestand verandert het fenotype van deze cellen met een toename in celgroei, beweeglijkheid en morfologische wijzigingen. Naast deze wijzigingen ziet men ook veranderingen in het expressie patroon van verschillende factoren, zoals cytokines, chemokines, groeifactoren, regulerende moleculen, en receptoren. Al deze kenmerken reflecteren een aanpassing aan de beschadigde omgeving. Verschillende factoren kunnen neuronen beschermen en kunnen een bijdrage leveren aan de remyelinisatie van de gedemyeliniseerde axonen. Echter de reactiviteit van astrocyten en microglia kan ook schadelijk zijn en het herstelproces tegenwerken. Microglia secreteren verschillende proinflammatoire cytokines en toxische factoren die bijdragen aan weefselbeschadiging. Astrocyten zijn betrokken bij immunologische mechanismen en kunnen bijdragen aan het ontstaan van de ontsteking en uiteindelijk een astroglotisch litteken veroorzaken wat een fysische barrière genereert, waardoor het herstelproces wordt belemmerd.

Verschillende therapeutische strategieën kunnen worden aangewend om het ziekteproces bij multiple sclerose te beïnvloeden. Van bijzonder belang zijn strategieën die het remyelinisatie proces kunnen op gang brengen. Dit zou kunnen worden bewerkstelligd door bijvoorbeeld factoren toe te dienen die de myeline productie in de overlevende oligodendrocyten stimuleren of door het aanvullen van de oligodendrocyt precursor celpopulatie. Een aantrekkelijke strategie is gebruik te maken van groeifactoren die de letsels kunnen herstellen.

IGF-1 is een groeifactor welke de myeline produktie kan stimuleren en oligodendrocyt precursors cellen kan laten differentiëren. Echter de regulatie van het IGF systeem is complex en niet volledig begrepen. Om deze strategie in de praktijk te vertalen, moeten we meer weten over de functie en de regulatie van het IGF systeem in het CZS. Het doel van deze thesis was een bijdrage te leveren in de betrokkenheid van IGF en de regulerende IGFBP's bij de functies van gliale cellen.

De biologische activiteit van de IGF's verschilt van dat van de meeste polipeptide hormonen, omdat ze worden gemoduleerd door interacties met niet receptor bindingsproteïnen naast dat ze ook op receptoren binden. De 6 bindings proteïnes voor IGF's zijn bifunctionele adaptatiemoleculen die enerzijds IGF's binden en aan de andere kant ook onafhankelijk van IGF's kunnen interageren met cellulaire en extracellulaire componenten. In vivo wordt IGF-1 enkel gevonden in associatie met IGFBP's, wat het belang van deze proteïnen in relatie tot de acties van IGF onderlijnt. In de hoofdstukken 2 en 3 van deze thesis wordt de expressie van deze moleculen onderzocht in het normaal CZS en vergeleken met hersenweefsel dat is aangetast door multiple sclerose. In het normaal CZS konden we geen IGFBP's detecteren op microglia, dit in tegenstelling met de astrocyten die positief waren voor alle bindings proteïnen. Bij multiple sclerose vonden we dat in actieve laesies microglia positief werden voor IGFBP-2 en dat astrocyten meer positief werden voor IGFBP-2 en IGFBP-4. In hoofdstuk 3 werden ook *in vitro* studies uitgevoerd op astrocyten en oligodendrocyten om de invloed van de IGFBP's op celoverleving en proliferatie na te gaan. IGFBP-2 in het bijzonder vertoonde een divergent effect op deze cellen. Enerzijds inhibeerde het de IGF-1 geïnduceerde overleving van oligodendrocyten, en anderzijds verhoogde het de IGF-1 gestimuleerde proliferatie van astrocyten. Dit is een mooi voorbeeld van hoe IGFBP's de functies van IGF's reguleren op een celspecifieke manier.

Een belangrijke vraag bij multiple sclerose betreft de rol van de astrogliose. Het is niet duidelijk wat de astrocyten aanzetten om reactief te worden. Een andere vraag is hoe astrogliose kan geblokkeerd worden en of dit een gunstig effect in het ziekteproces zou hebben. Het moleculair profiel van reactieve astrocyten impliceert ook dat ze een neuroprotectieve rol hebben. Het uiteindelijke doel zou dus kunnen bestaan uit niet enkel astrogliose te voorkomen, maar de reactieve astrocyten te benutten om herstel en neuroprotectie te bekomen. Het doel van de onderzoeken beschreven in hoofdstuk 4 was om een beter inzicht te krijgen in de mechanismen die de werking van IGF-1 reguleren in

reactieve astrocyten. Hierbij werd een *in vitro* model van astrogliose ontwikkeld. In dit model zagen we een opregulering van IGFBP-2 in de reactieve astrocyten, wat overeenkomt met de *in vivo* bekomen resultaten beschreven in hoofdstuk 3. We tonen ook aan dat deze reactieve astrocyten een IGFBP-2 protease secreteren. Al deze experimenten zijn een aanwijzing voor het feit dat IGFBP-2 in de reactieve astrocyten een belangrijke rol speelt in de regulatie van IGF-1. We speculeren dat IGFBP-2 een rol speelt in het aanbieden van IGF-1 op IGF-1 receptoren op reactieve astrocyten. Gezien de belangrijke functie van astrocyten op het vlak van oligodendrocyt regeneratie en remyelinisatie, is het van belang om de mitogene en oligodendroglitrofische signalen van reactieve astrocyten beter te bestuderen.

Sinds zijn ontdekking 10 jaar geleden bleef IGFBP-4 een component van het IGF systeem met een onzekere functie. In hoofdstuk 5 tonen we aan dat IGFBP-4 geassocieerd is met centrosomen en microtubulen van astrocyten. De functionele rol van deze associatie is nog niet bekend. Tot nu toe was IGFBP-4 enkel beschreven als een extracellulair molecuul dewelke IGF sequestreert, waardoor de acties van IGFs worden geïnhibeed. Onze studie is de eerste die aantoont dat IGFBP-4 een intracellulaire associatie vertoont. Over de rol van deze associatie, zoals de betrokkenheid in het microtubulair systeem, kunnen we nu nog enkel speculeren.

In tegenstelling tot de goede overeenkomst die we vonden met betrekking tot de expressie van IGFBP's (in het bijzonder IGFBP-2) bij astrocyten zowel *in vivo* als *in vitro*, vonden we contrasterende expressie patronen van IGFBP's bij microglia. In hoofdstuk 6 beschrijven we dat primaire rat microglia IGFBP's-2 tot en met -6 expressie brengen. Deze cellen werden vervolgens gestimuleerd met lipopolysachariden om een geactiveerde toestand te bekomen. Dit leidde tot een afname van IGFBP-4, -5 en -6. Dus deze toestand *in vitro* is totaal verschillend van de *in vivo* waargenomen toestand bij multiple sclerose lesies.

De resultaten van een op IGF-1 gebaseerde behandeling kunnen gemengde effecten veroorzaken, waarvan sommigen niet gunstig zijn. IGF-1 heeft niet alleen een gunstig effect op oligodendrocyten (overleving, differentiatie en myelinisatie), maar stimuleert ook de proliferatie van astrocyten die leiden tot het astrogliotische litteken in MS lesies. Het litteken hindert de migratie en ontwikkeling van oligodendrocyten die cruciaal zijn voor de remyelinisatie. Het zou dus voor de toekomst van belang zijn om meer celspecifieke behandelingen te vinden voor MS op het vlak van de oligodendrocyten. In hoofdstuk 7

beschrijven we onze bevindingen over een uniek mechanisme van IGF-1 receptor werking in oligodendrocyten. We ontdekten dat een anti-type IGF-1 receptor antilichaam, dat de receptoreffecten neutraliseert in bijna alle celtypes, inclusief astrocyten, een stimulerende invloed had op de IGF-1 receptor op oligodendrocyten. De structuur van de IGF-1 receptor op oligodendrocyten lijkt niet af te wijken van deze op de andere celtypes, waardoor het mechanisme van dit onverwacht effect nog niet is opgehelderd. Indien we de IGF-1 receptor op oligodendrocyten specifiek kunnen stimuleren zou dit voor de toekomst natuurlijk geweldige mogelijkheden kunnen bieden om letsels bij multiple sclerose te herstellen.

Besluit

Er is een bijzondere belangstelling voor behandelingen die het ziektebeloop bij multiple sclerose kunnen beïnvloeden en die de neuropathologische schade en resulterende handicap bij multiple sclerose kunnen beperken. In die zin is het van belang om een goed begrip te krijgen van de factoren die het herstelproces in verschillende stadia van de ziekte kunnen beïnvloeden. Van verschillende protectieve factoren die de expressie in het CZS, beschikt IGF-1 over eigenschappen om remyelinisatie te indiceren en neuronen te beschermen. Bij lesies in het CZS zijn het vooral de reactieve astrocyten en microglia die IGF-1 aanbrengen. De regulerende expressie van IGF-1 receptoren en IGFBP's is van belang om de werking van IGF-1 op de responsieve cellen te reguleren. Door het beter begrijpen van deze mechanismen moet het ooit mogelijk worden om de werking van IGF-1 te focussen op de oligodendrocyten, waardoor remyelinisatie hopelijk ooit mogelijk wordt.

